



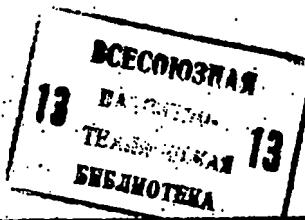
СОЮЗ СОВЕТСКИХ  
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ  
РЕСПУБЛИК

(09) SU (10) 1238732 A3

650 4 С 07 Д 223/16

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР  
ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ



(21) 3513948/23-04

(22) 25.11.82

(31) 325249

(32) 27.11.81

(33) US

(46) 15.06.86. Бюл. № 22

(71) Смитклийн Бекмэн Корпорейшн (US)

(72) Роберт Майкл Демаринис, Джекоб Пол Хибл и Вильям Дэвид Мэтьюс (US)

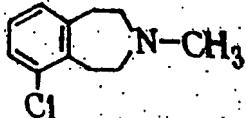
(53) 547.891.2.07(088.8)

(56) Патент США № 3752892,

кл. 424-244, 1973.

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ 6-ХЛОР-3-МЕТИЛ-  
-2,3,4,5-ТЕТРАГИДРО-1Н-3-БЕНЗАЗЕПИНА  
ИЛИ ЕГО ГИДРОХЛОРИДА

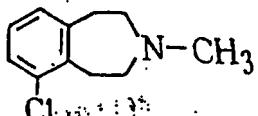
(57) Способ получения 6-хлор-3-ме-  
тил-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-3-бензазе-  
пина формулы



или его гидрохлорида, отличаю-  
щиеся тем, что 2-хлор-N-(2-хлор-  
этил)-1-метилбензолэтанамин подверга-  
ют циклизации в расплаве хлористого  
алюминия и хлористого аммония при  
175°C с последующим выделением целево-  
го продукта в свободном виде или в  
виде гидрохлорида.

SU (10) 1238732 A3

Изобретение относится к получению нового соединения, а именно 6-хлор-3-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-3-бензазепина формулы



или его гидрохлорида, обладающих антигипертензивным действием.

Цель изобретения - разработка на основе известного метода способа получения новых соединений, обладающих ценным фармакологическим свойствами.

**Пример.** Смесь 125 г (0,73 моль) 0-хлорфенилуксусной кислоты, 155 г (1,3 моль) тионилхлорида и 2-3 капли диметилформамида в 1500 мл толуола перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч. Толуол выпаривают при пониженном давлении до получения масла, которое растворяют в 200 мл метиленхлорида. Этот продукт по каплям добавляют к раствору 165 г (2,2 моль) N-метиламиноэтанола в 1 л метиленхлорида. После завершения добавления раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч. Органический раствор промывают водой, разбавленной соляной кислотой и насыщенным раствором хлористого натрия, сушат над сульфатом магния, фильтруют и выпаривают до получения 2-хлор-N-(2-оксиэтил)-N-метилбензолацетамида в виде твердого кристаллического вещества с т. пл. 77°C.

К 400 мл 1 М раствора борана в тетрагидрофуране по каплям добавляют раствор 43 г вышеуказанного амида в 350 мл тетрагидрофурана со скоростью, достаточной для поддержания медленного кипения с обратным ходильником. После завершения добавления раствор кипятят с обратным ходильником в течение 2 ч, охлаждают в ледяной бане и тщательно обрабатывают разбавленной соляной кислотой для разложения избытка борана. Основную часть растворителя удаляют в вакууме и остаток нагревают на паровой бане в течение 1 ч. Полученную смесь разбавляют 300 мл воды и экстрагируют эфиrom. Водный слой подщелачивают, добавляя 40%-ную гидроокись натрия и экстрагируют эфиrom. Объединенные щелочные экстракты промывают водой и насыщенным хлористым

натрием, сушат и выпаривают до получения 2-[ (2-хлорфенил) ] этил(метиламиногидрохлорид

Сuspensionю 36 г (0,173 моль) пятихлористого фосфора в 300 мл метиленхлорида обрабатывают по каплям раствором 37 г (0,173 моль) 2-(2-хлорфенил) этил(метиламино)этанола в 150 мл метиленхлорида. После завершения добавления полученную смесь кипятят с обратным ходильником в течение ночи, выпаривают досуха и разделяют между разбавленной соляной кислотой и эфиrom. Водный слой подщелачивают, добавляют 10%-ную гидроокись натрия и тщательно экстрагируют эфиrom. Эфиры экстракты промывают водой и насыщенным раствором хлористого натрия, сушат над сульфатом магния и фильтруют. В результате добавления насыщенного раствора эфирного хлористого водорода получают твердый осадок, который выделяют фильтрованием, промывают эфиrom и сушат до получения 2-хлор-N-(2-хлорэтил)-1-метилбензолэтанамингидрохлорида с т. пл. 110°C.

К смеси 41,5 г (0,155 моль) вышеуказанного хлорэтанамиングидрохлорида и 6,26 г (0,117 моль) аммонийхлорида добавляют 41 г безводного хлористого алюминия. Реакционная смесь становится гомогенной, расплывается и выделяется тепло. Смесь помешают в масляную баню, которую нагревают до 175°C и перемешивают в течение 30 мин. Добавляют дополнительное количество (20 г) хлористого алюминия и полученную смесь нагревают еще 30 мин. Добавляют окончательную порцию (41 г) хлористого алюминия и реакционную смесь нагревают 20 ч. Охлаждают ее до 140°C и выливают в 3 л ледяной воды, содержащей 300 мл концентрированной соляной кислоты, и перемешивают в течение 15 мин. 60 г натрийкалийтетрагата добавляют и перемешивают до получения раствора. Его подщелачивают 40%-ной гидроокисью натрия, дважды экстрагируют эфиrom и объединенные экстракты промывают водой и насыщенным хлористым натрием, высушивают и уменьшают объем наполовину. После добавления раствора насыщенного эфирного хлористого водорода получают твердый осадок, который собирают, промывают эфиrom и высушивают до получения белого твердого продукта.

После кристаллизации из смеси метанол - этилацетат получают 6-хлор-3-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-3-бензазепин-гидрохлорид с т. пл. 268-170°С.

Антигипертензивная активность полученного соединения продемонстрирована *in vivo* следующим образом.

Самцов крыс (весом 300-450 г) анестезировали бревиталом натрия, в бедренную вену и артерию вводили канюли. Канюли вводили подкожно для того, чтобы они находились в спинно-крестцовой области с каждой стороны, и закрепляли на месте деревянными зажимами. Этим крысам давали возможность прийти в сознание после того, как их помещали в небольшую клетку для животных. Артериальную канюлю соединяли с датчиком для постоянной записи кровяного давления и сердечных сокращений. Препараты вводили либо орально через gavage или внутривенно через канюлю в бедренную вену со скоростью 0,06 мл/мин.

Описанный тест проводят как на крысах с нормальным, так и с повышенным давлением. ДОСА-солью гипертензивных крыс подготавливают из самцов крыс. Крыс в возрасте приблизительно шесть недель слегка анестезировали эфиром и подкожно имплантировали 25 мг таблетки деоксикортико-стеронацетата в левую спинно-крестцовую область. Спустя шесть дней вто-

рую таблетку имплантировали в правую спинно-крестцовую область. Крыс держали на нормальном лабораторном ratione, однако вместо воды давали пить 1%-ный солевой раствор. Крыс выдерживали на солевой питьевой воде в течение 22-24 дней.

В табл. 1 приведены результаты воздействия 6-хлор-2,3,4,5-тетрагидро-3-метил-1Н-3-бензазепина на кровяное давление после внутривенного введения как нормотензивным так и гипертензивным крысам.

Данные табл. 1 показывают, что хотя 6-хлор-2,3,4,5-тетрагидро-3-метил-1Н-3-бензазепин оказывает незначительное воздействие на диастолическое кровяное давление у нормотензивных крыс, он приводит к заметному снижению диастолического кровяного давления как у ДОСА-солью гипертензивных, так и спонтанно гипертензивных крыс. Кроме того, сравнение 0,5 и 1,0 мг/кг доз показывает, что антигипертензивное действие связано с дозой.

Действие орального введения 6-хлор-2,3,4,5-тетрагидро-3-метил-1Н-3-бензазепина на кровяное давление у ДОСА-солью гипертензивных крыс также было определено.

В табл. 2 приведены результаты этого теста.

Таблица 1

Тип крыс	Диастолическое кровяное давление, мм рт. ст.		
	До введения препарата	Снижение КД при введении внутривенно препарата, мг/кг	
		0,5	1,0
Нормотензивные (контроль) (Sprague-Danvley) n=4	95+7	6+2	13+1
Гипертензивные Doca-Salt (n=4)	135+5	27+3	33+4
Нормотензивные (контроль) (Wistas-Kyoto n=4)	115+3	7+3	10+2
Спонтанно гипертензивные (n=7)	167+3	33+7	46+2

Примечание. n - количество крыс.

## Т а б л и ц а 2

Доза (орально), мг/кг	Среднее артериальное давление, мм рт. ст.		Снижение КД, мм рт. ст.
	До введения препарата	После вве- дения пре- парата	
2	148±11	131±2	17±3
5	160±7	127±5	35±4
10	167±8	99±4	68±8

Редактор Н. Киштулинец  
Техред И. Верес

Составитель И. Бочарова  
Техред И. Верес

Корректор М. Пожо

Заказ 3311/61

Тираж 379

Подписьное

ВНИИПИ Государственного комитета СССР  
по делам изобретений и открытий  
113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Производственно-полиграфическое предприятие, г. Ужгород, ул. Проектная, 4